

REPERCUSIUNILE DEREGLĂRILOR IMUNOLOGICE SISTEMICE ÎN INFERTILITATEA TUBO-PERITONEALĂ

Elena Camîș, dr. în medicină, conf. cercet., Natalia Sorici, dr. în medicină, cercet. științific, Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală

Introducere. Dereglările imunologice au un rol important în evoluția clinică, tratamentul și pronosticul sterilității. O atenție deosebită în literatura de specialitate se atribuie dereglărilor homeostazei imunologice, care se manifestă prin formarea stărilor de imunodeficiență, precum și a proceselor imunopatologice ce susțin inflamațiile cronice [5, 7]. Starea de imunodeficiență secundară condiționează scăderea rezistenței organismului la infecții. Manifestarea reacțiilor imune și imunopatologice depinde, în mare măsură, de gravitatea evoluției clinice a procesului cronic [2, 8]. Studiarea reacțiilor imunologice în sterilitate joacă un rol important, deoarece activarea răspunsului imun poate sta la baza sterilității cauzate de factori imunologici [3, 9].

Conform conceptului contemporan, procesele inflamatorii cronice ale organelor genitale trebuie privite ca afecțiuni polisistemice, deoarece afectează sistemul imun [1, 4].

Pornind de la aceste considerente, **scopul studiului** de față este: determinarea consecințelor dereglărilor imunologice sistemice în infertilitatea tubo-peritoneală.

Obiective: evaluarea particularităților imunologice sistemice la femeile ce suferă de infertilitate tubo-peritoneală.

Materiale și metode. În corespundere cu scopul stabilit, am efectuat un studiu de cohortă a 176 de paciente împărțite în două loturi: lotul I (de bază) alcătuit din 101 paciente cu sterilitate tubo-peritoneală și lotul II (de control) – 75 de femei cu funcția reproductivă neafectată. Evaluarea *statutului sistemului imun general* la pacientele incluse în studiu s-a efectuat cu ajutorul anticorpilor monoclonali CD3, CD19, CD4, CD8, produși de firma MEDBIO SPECTIR (Moscova). Au fost calculați indicii leuco-T-limfocitar (LTI) și de imunoreglare CD4/CD8. Imunoglobulinele serice ale claselor M, G și A au fost apreciate prin metoda difuziei radiale în gel după Mancini (1965).

Rezultate. Vârsta femeilor supuse studiului varia între 20 și 40 de ani, în medie constituind, pentru lotul pacientelor cu sterilitate tubo-peritoneală, $29,3 \pm 1,2$ ani, iar pentru femeile cu funcția reproductivă neafectată – $30,09 \pm 0,9$ ani, deci după acest criteriu toate femeile aveau aproximativ aceeași vârstă.

În cadrul studiului nostru pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală au fost repartizate în funcție de dereglările imunoreglatoare în 3 grupe: cu imunosupresie ($Th/Ts < 1,8$), hiposupresie ($Th/Ts > 3,5$) și fără dereglări de imunoreglare ($Th/Ts = 1,8-3,5$).

Nivelul leucocitelor și limfocitelor la femeile cu sterilitate cauzată de boala inflamatorie pelviană a constituit în medie la femeile cu imunosupresie $5,94 \pm 0,27 \times 10^9/l$, $30,13 \pm 1,86\%$ și $1,83 \pm 0,12 \times 10^9/l$, la cele cu hiposupresie $5,82 \pm 0,25 \times 10^9/l$, $29,78 \pm 1,32\%$ și $1,68 \pm 0,08 \times 10^9/l$ și la cele fără dereglări de imunoreglare $6,08 \pm 0,24 \times 10^9/l$, $32,97 \pm 1,34\%$ și $1,94 \pm 0,13 \times 10^9/l$, dar mai scăzute decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată, care a constituit $6,49 \pm 0,14 \times 10^9/l$, $34,42 \pm 0,98\%$ și $2,00 \pm 0,06 \times 10^9/l$ ($p < 0,05$).

La 47,2% femei cu sterilitate tubo-peritoneală modificările imunoreglatoare au fost cauzate de nivelul sporit al T-supresoarelor $24,94 \pm 1,45\%$ și $0,46 \pm 0,03 \times 10^9/l$ pe fundalul scăzut al T-helperilor ($23,17 \pm 1,59\%$ și $0,42 \pm 0,04 \times 10^9/l$), indicele imunoreglator fiind $0,97 \pm 0,12$ – mai scăzut decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($p < 0,01$). Nivelul limfocitelor T era scăzut ($47,09 \pm 2,25$ și $0,91 \pm 0,07 \times 10^9/l$), confirmat prin indicele leuco-T-limfocitar sporit ($7,56 \pm 0,57$), comparativ cu numărul limfocitelor T ($59,72 \pm 0,7$ și $1,9 \pm 0,05 \times 10^9/l$), indicelui leuco-T-limfocitar ($2,48 \pm 0,15$) al pacientelor din lotul II ($p < 0,01$). Indicii imunologici ai imunității celulare și limfocitelor B în sânge la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală și imunosupresie sunt prezentați în figura 1.

Veriga umorală a imunității la acest subgrup de femei s-a caracterizat prin indicii limfocitelor B $20,59 \pm 1,83\%$ și $0,29 \pm 0,03 \times 10^9/l$, care s-au dovedit a fi mai scăzuți decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($29,17 \pm 1,4\%$ și $0,44 \pm 0,07 \times 10^9/l$) ($p < 0,05$). Nivelul imunoglobulinelor A ($1,78 \pm 0,12g/l$) și G ($9,65 \pm 0,26g/l$) la femeile cu sterilitate tubo-peritoneală și imunosupresie a fost mai mic decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată (IgA $1,97 \pm 0,06g/l$ și IgG $9,72 \pm 0,13g/l$) ($p > 0,05$). Dar nivelul IgM ($1,85 \pm 0,1g/l$) la această categorie de femei a fost autentic mai sporit decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată (IgM $1,61 \pm 0,02g/l$) ($p < 0,05$).

Complexele imunocirculante erau de 2,4 ori mai înalte ($85,76 \pm 7,06$ UDO) în comparație cu cele ale femeilor cu funcția reproductivă neafectată ($36,34 \pm 0,28$) ($p < 0,05$). Indicele capacității de înglobare a neutrofililor serului sanguin a constituit în medie $8,54 \pm 0,48$, fiind mai scăzut decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($18,51 \pm 0,4$) ($p < 0,05$).

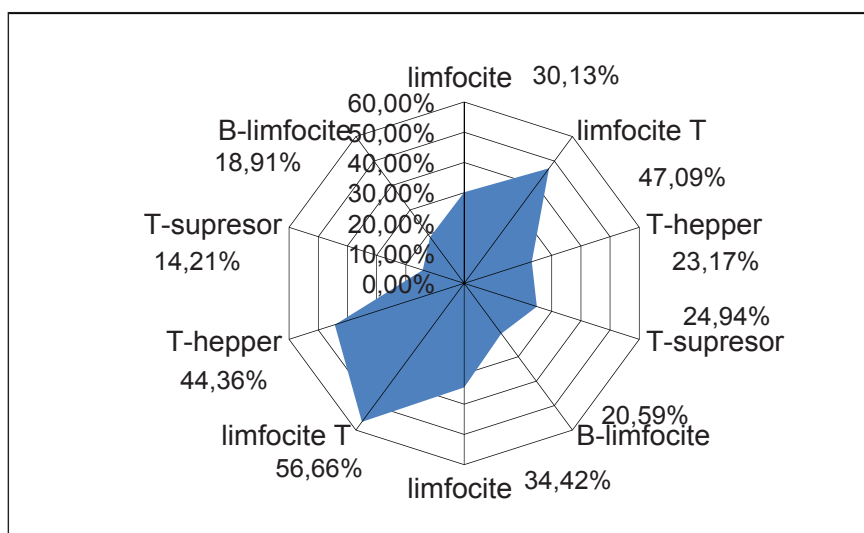


Fig. 1. Indicii imunologici ai imunității celulare și limfocitelor B în sânge la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală și imunosupresie

La 31,9% din pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală s-a înregistrat o disbalanță a subpopulațiilor imunoreglatoare de tip hiposupresie, confirmată prin micșorarea T-supresoarelor ($6,61 \pm 0,87\%$ și $0,15 \pm 0,03 \times 10^9/l$) comparativ cu nivelul T-supresoarelor ($14,23 \pm 0,4\%$ și $0,38 \pm 0,01 \times 10^9/l$) al pacientelor din lotul II ($p < 0,05$).

Indicii imunologici ai imunității celulare și limfocitelor B în sânge la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală și hiposupresie sunt prezentați în fig 2.

Nivelul limfocitelor T-helperi ($41,39 \pm 1,37\%$ și $0,69 \pm 0,04 \times 10^9/l$) la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală și hiposupresie s-a dovedit a fi mai scăzut decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($46,88 \pm 0,81\%$ și $0,72 \pm 0,03 \times 10^9/l$) ($p < 0,05$).

La femeile din acest subgrup s-a înregistrat un nivel mai ridicat al limfocitelor B ($38,3 \pm 2,34\%$ și $0,73 \pm 0,05 \times 10^9/l$) producătoare de anticorpi decât la pacientele din lotul II ($29,17 \pm 1,4\%$ și $0,44 \pm 0,07 \times 10^9/l$) ($p < 0,05$). Pentru această categorie de femei indicele complexelor imunocirculante ($105,1 \pm 4,85$ UDO) a fost de 2,8 ori mai crescut decât la pacientele cu funcția reproductivă neafectată ($p < 0,01$), care atestă circulația imunoglobulinelor în sângele periferic.

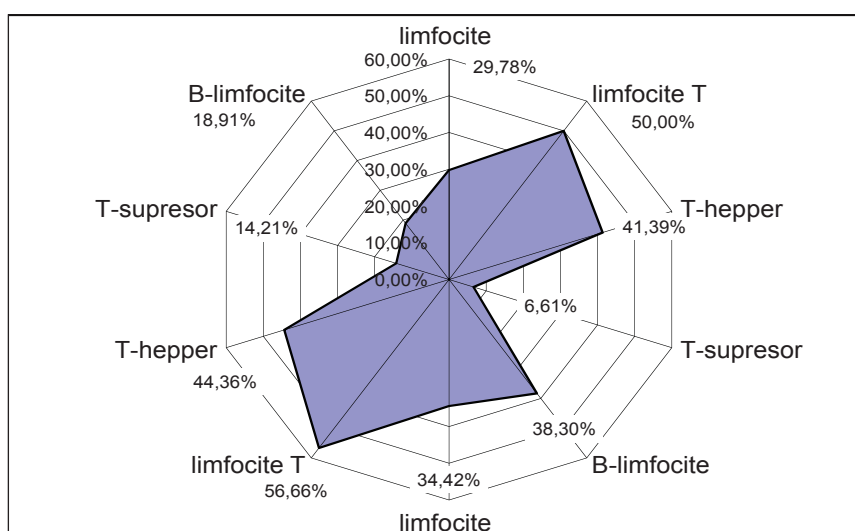


Fig. 2. Indicii imunologici ai imunității celulare și limfocitelor B în sânge la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală și hiposupresie

La această categorie de femei s-a constatat o insuficiență celulară T ($50,0 \pm 1,61\%$ și $0,84 \pm 0,05 \times 10^9/l$) ($p < 0,05$), confirmată prin indicele leuco-T-limfocitar, al cărui nivel s-a adeverit a fi de aproape 2 ori mai înalt decât la femeile cu funcția reproductivă ($4,0 \pm 0,26$) ($p < 0,01$). Nivelul mediu al imunoglobulinelor A $1,82 \pm 0,19g/l$ și G $9,57 \pm 0,33g/l$ a fost mai sporit decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată (IgA $1,97 \pm 0,06g/l$ și IgG $9,72 \pm 0,13g/l$) ($p > 0,05$), dar concentrația IgM $1,75 \pm 0,13g/l$ era semnificativ mai înaltă decât IgM la femeile

din lotul de control ($1,61 \pm 0,02 \text{ g/l}$) ($p < 0,05$). Indexul fagocitar s-a caracterizat prin activitate fagocitară scăzută ($8,43 \pm 0,61$) față de lotul II ($18,51 \pm 0,4$) ($p < 0,05$).

La 20% din femeile monitorizate nu s-a observat disbalanța subpopulațiilor imunoreglatorii. Nivelul T-supresoarelor ($11,33 \pm 1,12\%$ și $0,28 \pm 0,03 \times 10^9/\text{l}$) și T-helperilor ($39,0 \pm 2,71\%$ și $0,63 \pm 0,08 \times 10^9/\text{l}$) a fost mai scăzut decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($p < 0,05$). Indicele imunoreglator în cazul dat a constituit în medie $2,58 \pm 0,13$, fiind mai sporit comparativ cu femeile din lotul II ($2,48 \pm 0,15$) ($p > 0,05$). În acest grup de femei s-a constatat imunodeficiență celulară T ($52,33 \pm 3,58\%$ și $1,02 \pm 0,1 \times 10^9/\text{l}$) confirmată prin indicele sporit leuco-T-limfocitar, care a constituit în medie $7,33 \pm 1,0$ comparativ cu pacientele din lotul II ($4,0 \pm 0,26$) ($p < 0,05$). Indicii imunologici ai imunității celulare și limfocitelor B în sânge la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală și fără dereglare de imunoreglare sunt prezentați în *fig 3*.

Veriga umorală a imunității la pacientele în cauză s-a caracterizat prin indici scăzuți ai limfocitelor B ($38,3 \pm 2,34\%$ și $0,73 \pm 0,05 \times 10^9/\text{l}$) comparativ cu pacientele din lotul de control ($26,4 \pm 3,01\%$ și $0,39 \pm 0,07 \times 10^9/\text{l}$) ($p > 0,05$).

Nivelul mediu al imunoglobulinelor A ($1,89 \pm 0,17 \text{ g/l}$) și G ($9,69 \pm 0,36 \text{ g/l}$) la aceste paciente a fost mai sporit decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată (Ig A $1,97 \pm 0,06 \text{ g/l}$ și Ig G $9,72 \pm 0,13 \text{ g/l}$) ($p > 0,05$), dar concentrația IgM ($1,98 \pm 0,17 \text{ g/l}$) s-a dovedit a fi semnificativ mai mare comparativ cu femeile din lotul II ($1,61 \pm 0,02 \text{ g/l}$) ($p < 0,01$). Complexele imunocirculante ($83,73 \pm 8,22 \text{ UDO}$) au fost mai sporite la acest subgrup de femei decât la femeile din lotul de control ($36,34 \pm 0,28 \text{ UDO}$). Activitatea fagocitară a fost mai scăzută și a constituit $7,80 \pm 0,73$, pe când la pacientele din lotul II aceasta a fost de $18,51 \pm 0,4$ ($p > 0,01$).

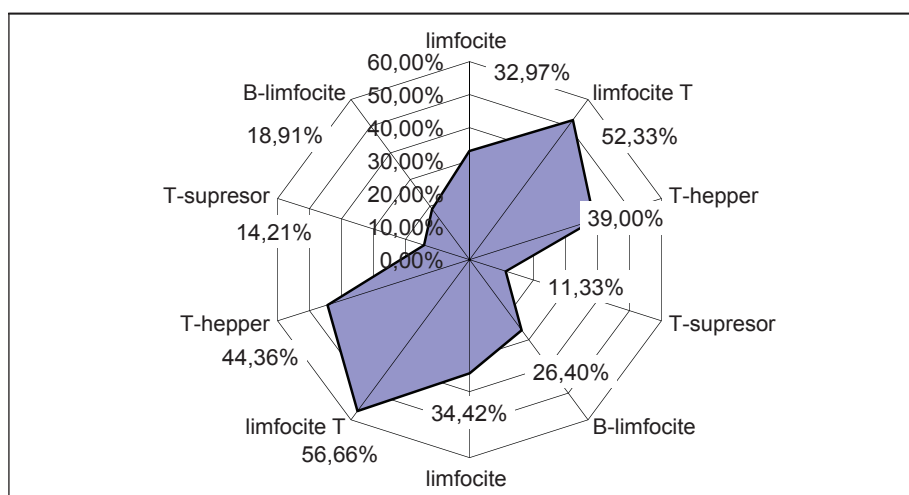


Fig. 3. Indicii imunologici ai imunității celulare și ai limfocitelor B în sânge la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală fără dereglare imunoreglatoare

Discuții. Un rol important în patogenia BIP îl are sistemul imun general. Este evident că evoluția procesului inflamator cronic la pacientele cu inflamație cronică pelvină este însoțită de imunodeficiență secundară care micșorează rezistența organismului la infecții [6, 11]. Astfel, starea imună a organismului este determinată de evoluția și rezolvarea procesului imun.

În urma studiului nostru pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală au fost împărțite în 3 grupe, în funcție de dereglările imunoreglatoare: cele cu imunosupresie au constituit 47,2% femei, cu hiposupresie – 31,9% femei și fără dereglări imunotglatoare – 20% femei.

Conform datelor unor autori [5, 12], la femeile cu sterilitatea tubo-peritoneală cauzată de procesul cronic inflamator al anexelor s-a depistat leucopenie și limfopenie, fapt confirmat și de cercetările efectuate de noi.

La toate pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală s-au depistat modificări în sistemului imun general, cum ar fi imunodeficitul T-celular. De menționat că nivelul limfocitelor T a fost de 1,2 ori mai scăzut la femeile cu imunosupresie decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($p < 0,05$). Aceste date le împărtășesc și autorii surselor citate în continuare [3, 6, 11].

Rezultatele studiului nostru corespund cu afirmațiile autorilor [8, 10] care indică o micșorare veridică de T-supresoare și T-helperi.

Limfocitoza celulelor B s-a depistat la femeile cu hiposupresie. La acest grup de femei nivelul limfocitelor B a fost de 2,5 ori mai înalt decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($p < 0,05$). Conform datelor unor autori [1, 6, 9], în cazul sterilității tubo-peritoneale are loc limfopenia celulelor B.

Земсков В. М. și colab. (2003) relevă micșorarea nivelului IgA și G în serul sanguin odată cu mărirea

conținutului de IgM la salpingooforitele cronice complicate cu un proces aderent. Conform studiului nostru, părerea dată a fost confirmată prin sporirea autentică a nivelului IgM ($p < 0,05$) și o tendință spre scăderea IgA și IgG ($p > 0,05$).

Rezultatele studiului nostru au confirmat afirmațiile autorilor [4, 6] că în cazul sterilității tubo-peritoneale are loc micșorarea rezistenței nespecifice, exprimată prin indexul fagocitar scăzut ce contribuie la cronicizarea proceselor inflamatorii.

În urma studiului efectuat s-a constatat o creștere autentică a CIC la femeile cu sterilitate tubo-peritoneală, comparativ cu CIC la femeile cu funcția reproductivă neafectată ($p < 0,05$). Mărirea nivelului de CIC la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală semnalează o acțiune supresoare diminuată a limfocitelor T asupra limfocitelor B și o activizare a componentului autoimin, depistat în studiul nostru la femeile cu hiposupresie [5, 8].

Deci, rezultatele cercetării noastre, precum și afirmațiile mai multor autori [9, 12], denotă necesitatea studierii minuțioase a homeostaziei imunologice sistemice la femeile cu sterilitate tubo-peritoneală pentru alegerea tacticii tratamentului corect de imunocorecție.

Concluzii

1. La femeile cu sterilitate tubo-peritoneală, cauzată de boala inflamatorie pelvină, sunt prezente dereglări semnificative în sistemul imun general.

2. În sângele periferic la femeile cu sterilitate tubo-peritoneală s-au depistat modificări ale imunității sistemice, precum și imunodeficit T-celular, disbalanță imunoreglatorie (hipo- și imunosupresie), B-limfocitoză, hiperimunoglobulinemia clasei A, M, nivel înalt al complexelor imunocirculante și scăderea capacității de înglobare a neutrofilelor.

3. Dereglările imunologice ale sistemului imun joacă un rol important în patogeniza evoluției sterilității tubo-peritoneale.

Bibliografie selectivă

1. Hemsell D.L., Ledger W.J., Martens M. et al., *Concerns regarding the Centers for Disease Control's published guidelines for pelvic inflammatory disease* // Clin. Infect. Dis., 2001; 32(1): 103-7.16.
2. Witkin S. S., Linhaures I., Giraldo Paulo et al. *Individual immunity and susceptibility to femal genital tract infection* // Am. J. Obstetr. Gynecol., 2000, V. 183, №1, p. 252-255.
3. Strandell A., Lindhard A., *Why does hydrosalpinx reduce fertility?: The importance of hydrosalpinx fluid* // Hum. Reprod., May 1, 2002; 17 (5): 1.141- 1.145.
4. Sagoskin W., Lessey B.A., Mottla G.L., Richter K.S., Chetkowski R.J., Chang A.S., Levy M.J., Stillman R.J., *Salpingectomy or proximal tubal occlusion of unilateral hydrosalpinx increases the potential for spontaneous pregnancy* // Hum. Reprod., December 1, 2003; 18 (12): 2.634-2.637.
5. Wiesenfeld C.H., Hillier L.S., Krohn A. Marijane, Amortegui J.A., Heine R. Ph., Landers V.D., Sweet L.R., *Lower Genital Tract Infection and Endometritis: Insight Into Subclinical Pelvic Inflammatory Disease* // Obstetrics&Gynecology, 2002, 100:456-463.
6. Газиева Ш. С., Курбанов Д. Д., Рафикова Х. А., *Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин: этиопатогенез, диагностика, лечение и реабилитация* // Вестник врача общей практики, 2002, Т. 1, с. 22-26.
7. Гаспаров А. С., Осенин А. А., Цраева И. Б., Яшкулова С. Б., *Диагностика и терапия трубно-перитонеального фактора бесплодия у женщин* // Акуш. и Гинек., 2007, №3, с. 20-21.
8. Земсков В. М., Земсков А. М., Золоедов В. И., *Особенности коррекции иммунологических расстройств при различных патологических состояний* // Успехи современной биологии, Москва, 2003, с. 433-441.
9. Лебедев К. А., Понякина И. Д., *Физиологические принципы коррекции работы иммунной системы при воспалительных процессах.* // Физиология человека, 2007, Т. 23, № 2, с. 124-131.
10. Медведев Б. И., Астахова Т. В., Теплова С. Н. и др., *Особенности иммунологического гомеостаза у женщин с бесплодием трубно-перитонеального и смешанного генеза* // Акуш. и гинеко., 2004, № 2, с. 28-31.
11. Садыова М. Ш., Аюпова Ф. М., Калегин А. В., Ким О. Б., *Клинико-иммунологические аспекты трубно-перитонеального бесплодия у женщин* // Вестник врача общей практики, 2002, №1, с. 5-9.
12. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Чередеев А. Н., *Оценка иммунной системы человека: современное состояние вопроса, сложности и достижения* // Иммунология, 2003, с. 8-10.

Summary

In the article are described the consequences of imunologic sistem deregulations in women with tubo-peritoneal infertility and evaluation of features of imunologic sistem. There were identified analogical modifications in the immun status in 101 women with tubo-peritoneal infertility resulted from pelvis inflammation.